



TITLE:

Co-evolution of simian foamy viruses (SFVs) with primates: comparative functional analyses of miRNAs expressed from SFVs(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Goto, Akira

CITATION:

Goto, Akira. Co-evolution of simian foamy viruses (SFVs) with primates: comparative functional analyses of miRNAs expressed from SFVs. 京都大学, 2020, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2020-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22333>

RIGHT:

Final publication is available at
<http://doi.org/10.1016/j.biologicals.2015.06.007>

京都大学	博士（医学）	氏 名	後藤 暁
論文題目	Co-evolution of simian foamy viruses (SFVs) with primates: comparative functional analyses of miRNAs expressed from SFVs (サルフォーマーウイルスと霊長類の共進化：サルフォーマーウイルス由来マイクロ RNA の比較機能解析)		
(論文内容の要旨)			
<p>レトロウイルス科スプーマウイルス亜科に分類されるフォーミーウイルス (FV) は、非病原性ウイルスである。FVは感染後に終生にわたる持続感染が成立し、体外に感染性ウイルスが排出される。FVは腫瘍原性レトロウイルスであるガンマレトロウイルスと同じく、細胞に感染するとウイルスDNAが遺伝子転写開始点の近傍に優先的に組みこまれる。転写開始点近傍に組み込まれたプロウイルスは、宿主遺伝子の活性化による腫瘍化を亢進させる可能性があるが、種々の動物でFVが発見され40年以上経つものの、FVによる腫瘍の発生はまったく報告されていない。従って、FVは何らかの機構で細胞腫瘍化を阻止している可能性が示唆されている。</p> <p>マイクロRNA (miRNA) は約25塩基長で構成されている一本鎖RNAであり、複数の宿主タンパク質と複合体を形成し標的mRNAの制御を行う。その際、miRNAはシード配列と呼ばれる特定の配列を介して標的mRNAの3'非翻訳領域 (3'UTR) を認識し、mRNAを分解、タンパク質合成を抑制する。これまでに様々なmiRNAが腫瘍化に関連することが報告されている一方、腫瘍化抑制能を示すmiRNAも多数報告されている。</p> <p>アフリカミドリザル (<i>Cercopithecus aethiops</i>) 由来のFV (SFVcae) やウシ (<i>Bos taurus</i>) 由来のFVはゲノムの両末端にある長い反復配列 (LTR) からmiRNAを発現しているが、抗腫瘍活性を示すFV由来miRNAの報告はこれまでなかった。また、LTRの配列はFV間で多様性に富んでおり、異なる種由来のFVごとに別種のmiRNAを発現することも考えられる。</p> <p>本研究ではFVがコードするmiRNAの解析から、将来の悪性腫瘍への治療応用をめざして、まず、ニホンザル (<i>Macaca fuscata</i>) と共進化しているニホンザル由来SFV (SFVmfu) に着目し、SFVmfuに感染したヒト横紋筋肉腫由来株化細胞 (TE671細胞) でRNAの網羅的解析を行った。50塩基以下の短鎖RNAを標的としたスモールRNAシーケンス解析を行い、SFVmfu感染TE671細胞の短鎖RNAの約3割がウイルスLTR由来であり、14種のウイルス由来のmiRNAが検出された。特に強く発現していたmiRNA (miR-S7-5p) は、抗腫瘍性作用をもつヒトmiR-1 (hsa-miR-1) と共通のシード配列をもっていた。このmiRNAの標的mRNAをトランスクリプトーム解析により予測した。その結果、悪性腫瘍の進行とともに発現が亢進することが知られているアデニルシクラーゼ関連タンパク質1 (CAP1) がその候補であることが分かり、網羅的RNA解析の結果と一致してウイルス感染細胞でのCAP1タンパク質の発現は顕著に減少していた。次に発現ベクター導入実験によるCAP1レポーターアッセイを行い、miR-S7-5pの発現はCAP1の3'UTRに3カ所存在する相補的配列を介してその発現を抑制することが分かった。一方、アフリカミドリザルのSFVcae由来のmiRNAには、miR-1関連miRNAは検出されなかったが、抗腫瘍効果が報告されているmiR-132と共通のシード配列をもつmiRNAが高度に発現していた。これらの結果から、SFVは自身がコードするmiRNAにより、宿主の腫瘍関連遺伝子の発現を調節し、細胞腫瘍化を抑制している可能性が考えられる。本研究によりFV由来miRNAの新機能が見出され、FVを利用した抗腫瘍性miRNA発現ウイルスベクターの開発基盤が得られた。</p>			

<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>Micro RNA（miRNA）は、遺伝子発現の制御を行う小分子RNAである。miRNAの5'末端に存在するシード配列は、標的mRNAの3'非翻訳領域の認識に重要な役割を果たす。アフリカミドリザル（<i>Chlorocebus aethiops</i>）由来のサルフォーマーウイルス（SFVcae）は、感染細胞内でmiRNAを高度に発現する。本研究では、ニホンザル（<i>Macaca fuscata</i>）由来SFV（SFVmfu）のmiRNAの性状を、次世代シーケンス技術により解析した。その結果、SFVmfu持続感染TE671細胞（ヒト横紋筋肉腫由来細胞）内の短鎖RNAの約3割がウイルス由来miRNAであることが分かった。また、SFVmfuに由来するほぼすべてのmiRNAのシード配列はSFVcaeのものと異なっていた。特に強く発現していたmiR-S7-5pは、抗腫瘍効果が知られているヒトmiR-1と共通のシード配列をもっていた。実際、miR-S7-5pは悪性腫瘍の進行とともに発現が亢進されるアデニルシクラーゼ関連タンパク質1（CAP1）のmRNAを認識し、CAP1の発現を抑制していた。これらの結果から、ニホンザルとSFVmfuの共存に、SFVmfu由来のmiRNAが寄与している可能性が示唆された。</p> <p>以上の研究は、SFV由来のmiRNAの機能解明に貢献し、ウイルス由来miRNAの存在意義の解明に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和2年1月28日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日 以降